



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58213

(13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K31/43, A61P31/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) 2002108578

(22) 29 10 2002

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.

(72) Петренко Віктор Михайлович, Черенько
Світлана Олександрівна, Іванкова Олена
Віталіївна, Литвиненко Наталія Анатоліївна, В'ялих
Жанна Едуардівна, Журило Олександр Ана-
толійович, Тарасенко Олена Ростиславівна
(73) ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ(57) Спосіб лікування мультирезистентного тубер-
кульозу легень, що включає введення щоденно 5
протитуберкульозних препаратів у середніх добо-
вих дозах, який відрізняється тим, що після 6
місяців щоденного лікування усі ці препарати вво-
дять інтермітуючо через день з підвищенням їх
доз до вищої добової протягом 6 місяців у разі
припинення бактеріовиділення або протягом 4
місяців з перервою на 3 місяці у разі продовження
бактеріовиділення регулярно протягом життя
пацієнтів

Винахід відноситься до медицини, а саме до
фтизіатрії і може бути застосований для лікування
мультирезистентного туберкульозу легень у дорос-
лих.

На сьогодні мультирезистентний туберкульоз
легень є поширеним захворюванням з низькою
ефективністю лікування, високою смертністю і по-
требує великих матеріальних затрат на лікування і
реабілітацію хворих. В зв'язку із зростанням числа
хворих на туберкульоз з мультирезистентними
мікобактеріями туберкульозу (МБТ) організація
оптимального лікування та спостереження за хво-
рими набуває великого значення.

Відомий спосіб лікування мультирезистентного
туберкульозу легень, який полягає у призначенні
щоденно 5-6 протитуберкульозних препаратів 1-го
і 2-го ряду - етамбутол, піразинамід, канаміцин,
ципрофлоксацин, етіонамід, циклосерин, капрео-
міцин, ПАСК. Тривалість лікування складає 24
місяці (див. WHO/TUATLD Anti-tuberculosis drug
resistance in the world Global Project Anti-
tuberculosis Drug Resistance Surveillance - Geneva,
1997 - 217р).

Однак, тривала антибактеріальна терапія при-
зводить до значної частоти небажаних побічних
реакцій, які призводять до перерви у лікуванні, або
до його відміни, що негативно впливає на резуль-
тати. Така тактика дозволяє досягти припинення
бактеріовиділення у 85% хворих з резистентністю
до ізоніазиду і рифампіцину, при цьому у 9% таких
хворих спостерігається дуже велика кількість за-
гострень і рецидивів туберкульозу. При тривалому
щоденному лікуванні протягом 24 місяців у хворих,

які продовжують виділяти МБТ у 18% випадків
відбувається загострення туберкульозу через по-
ширення медикаментозної резистентності до реш-
ти препаратів.

В останні роки з'явилися відомості про те, що
тривалість лікування можливо скоротити до 12
місяців (див. Standard short-course chemotherapy
for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes
in 6 countries / M. A. Espinal, S. J. Kim, P. G. Suarez et
al. / JAMA - 2000 - V 283, N 19 - P 2537-2545).
Однак порівняльні дослідження ефективності 24-х
місячних і скорочених режимів у хворих на тубер-
кульоз з мультирезистентними МБТ не проводи-
лись. Крім того, щоденне застосування 5-7 проти-
туберкульозних препаратів протягом 12 місяців
також призводить до високої частоти побічних ре-
акцій - 21%.

Як прототип обраний спосіб лікування мульти-
резистентного туберкульозу легень, який перед-
бачає щоденне застосування 5 протитуберкульоз-
них препаратів - етамбутолу, піразинамід, цип-
рофлоксацину, канаміцину, етіонамід протягом 12
місяців у середніх добових дозах (див. Фещенко
Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О. Ефективність
хіміотерапії хворих з полірезистентним туберку-
льозом легень // Укр. хіміотерапевтичний журнал -
2000 - N1 - С 9-14).

До недоліків способу слід віднести

- невисоку ефективність лікування (припинен-
ня бактеріовиділення досягли у 52% хворих),
- поширення медикаментозної резистентності
до протитуберкульозних препаратів, що застосо-
вуються в даній комбінації,

(13) A
(11) 58213
(19) UA

- висока частота загострення і прогресування хвороби, що призводить до смерті пацієнтів (11%),
- висока частота побічних реакцій,
- відсутні критерії до припинення антимікобактеріальної терапії,
- висока вартість лікування

Тобто основною причиною невисокої ефективності щодо інтенсивної антибактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу є висока частота побічних реакцій, яка призводить до перерви у лікуванні, або навіть до його відміни. Перерви у лікуванні призводять до поширення медикаментозної резистентності до препаратів, які застосовують у режимі хімотерапії, що сприяє прогресуванню хвороби, від якого пацієнти помирають.

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу, в якому шляхом призначення режиму антибактеріальної терапії, що складається з 2-х етапів - щоденного і інтермітуючого (через день), які застосовуються по визначеній схемі, досягається підвищення ефективності протитуберкульозної терапії за рахунок зменшення частоти побічних реакцій і частоти поширення медикаментозної резистентності, що проявляється зростанням частоти припинення бактеріовиділення, зменшенням частоти загострень, прогресування туберкульозу і смертності.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування мультирезистентного туберкульозу легень, що полягає у застосуванні щоденно 5 протитуберкульозних препаратів у середніх добових дозах, згідно з винаходом, після 6 місяців щоденної терапії усі ці препарати вводять інтермітуюче через день із підвищенням їх дози до вищої добової протягом 6 місяців у разі припинення бактеріовиділення або протягом 4 місяців із перервою на 3 місяці у разі продовження бактеріовиділення.

регулярно протягом життя пацієнтів.

Відома інтермітуюча методика введення протитуберкульозних препаратів через день для лікування вперше виявленого туберкульозу (див. World Health Organization Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes - Geneva, 1997 - 220p). Для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз її не застосовували через те, що з режиму антибактеріальної терапії виключені основні високоактивні протитуберкульозні препарати, до яких визначається медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (ізоніазид і рифампіцин). Серед решти препаратів, які застосовуються для лікування мультирезистентного туберкульозу, лишилися препарати з помірною протитуберкульозною активністю, які створюють у крові помірні бактеріостатичні концентрації у відношенні мікобактерій туберкульозу на відміну від активних препаратів, що забезпечують високі бактеріостатичні концентрації. Підвищити бактеріостатичні рівні протитуберкульозних препаратів у крові можна за рахунок підвищення їх дози. Вищі добові дози препаратів створюють максимальні бактеріостатичні рівні у крові. При щоденному інтенсивному лікуванні із використанням 5 протитуберкульозних препаратів застосовують тільки середні дози цих препаратів для запобігання токсичних побічних реакцій. Інтермітуюча методика введення протитуберкульозних препаратів дозволяє застосовувати вищі добові дози. Але ефективність такого лікування при мультирезистентному туберкульозі раніше не була визначена.

Вивчені рівні бактеріостатичних концентрацій протитуберкульозних препаратів у відношенні мікобактерій туберкульозу при введенні протитуберкульозних препаратів у середніх добових і вищих добових дозах. Ці дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні бактеріостатичної активності крові (БАК) протягом доби при введенні протитуберкульозних препаратів у середніх і вищих добових дозах

Дози протитуберкульозних препаратів	Кількість хворих	Кількість хворих з різним рівнем БАК							
		низьким і середнім 1 2-1 16 абс %		середнім 1 8-1 16 абс %		середнім і високим 1 16-1 64 абс %		високим 1 32-1 128 абс %	
Середні добові дози	16	2	12,5	12	80,0	1	6,6	-	
Вищі добові дози	15	-		3	20,0	6	40,0	6	40,0
P		>0,05		<0,05		<0,05		<0,05	

Таким чином, при введенні вищих добових доз протитуберкульозних препаратів протягом доби у крові утримуються вірогідно частіше високі концентрації 1 32-1 128, та середні й високі 1 16-1 64, ніж при введенні середніх добових доз (бактеріостатична концентрація 1 32 означає, що кров у розведенні її у 32 рази живильним середовищем затримує ріст мікобактерій туберкульозу).

Ці дані послужили обґрунтуванням можливості застосування інтермітуючої методики через день у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, яка передбачає введення протитуберкульозних препаратів з помірною активністю у вищих добових дозах для забезпечення достатнього терапевтичного ефекту.

В попередніх клінічних дослідженнях в про-

цесі терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз було встановлено, що при застосуванні 5 протитуберкульозних препаратів щоденно бактеріовиділення припиняється до 6 місяців або не припиняється ніколи і відбувається стабілізація туберкульозного процесу (зникнення клінічних проявів захворювання, значне розсмоктування інфільтративних змін у легенях (на 50-70%) і зменшення масивності бактеріовиділення). Це стало підставою до переходу на інтермітуючий режим (через день) через 6 місяців щоденного лікування, тому що збудник туберкульозу перестав активно розмножуватись. В процесі спостереження за хворими також встановлено, що після 12 місяців лікування (6 місяців щоденно і 6 місяців через день) в легенях відбувається мак-

симильне розсмоктування інфільтративних змін і вогнищ дисемінації, після чого додаткового клінічного або рентгенологічного ефекту не відбувалося. Це стало підґрунтям до відміни антибактеріальної терапії у всіх хворих незалежно від бактеріовиділення через 12 місяців. Крім того, в наших попередніх дослідженнях по лікуванню мультирезистентного туберкульозу, в яких ми застосовували стандартні режими хіміотерапії протягом 24 місяців, ми спостерігали частину хворих, які самостійно припинили лікування після стабілізації туберкульозного процесу. Ми встановили, що середня тривалість періоду стабілізації туберкульозного процесу складає $(3,5 \pm 0,4)$ місяці, після чого відбувається прогресування туберкульозу. Такі спостереження дозволили нам визначити тривалість перерви у лікуванні хронічних невиліковних хворих, які продовжують виділяти мікобактерії туберкульозу - 3 місяці. Багаторічними спостереженнями також було встановлено, що для запобігання погіршення стану хворих за клінічними і рентгенологічними даними їм необхідно відновити інтермітуючу хіміотерапію із застосуванням 5 протитуберкульозних препаратів на 4 місяці. Застосування 4-х місячних курсів антибактеріальної терапії попереджало прогресування хвороби у 100% хворих, 3-х місячних у 92%, 2-х місячних у 52%. Тому ми застосовували в запропонованій схемі регулярні 4-х місячні курси з перервою на 3 місяці. В результаті спостереження за хворими протягом 1 року встановлено, що відміна лікування через 12 місяців не призводила до загострення туберкульозу у хворих, котрі припинили виділяти мікобактерії туберкульозу. А перерва у лікуванні на 3 місяці у бактеріовиділювачів не призводила до погіршення клінічного стану і туберкульозного процесу у легенях у 100% хворих.

Перехід на інтермітуючий режим введення препаратів дозволив зменшити частоту токсичних побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів з 22% до 8% (особливо диспептичних і гепатотоксичних). Відміна антибактеріальної терапії на 3 місяці після стабілізації туберкульозного процесу дозволила зменшити поширення медикаментозної резистентності у бактеріовиділювачів з 28% до 16%.

Спосіб здійснюють таким чином

Для лікування мультирезистентного туберкульозу легень застосовують щоденний режим хіміотерапії протягом 6 місяців, який передбачає введення комбінації етамбутолу, піразинаміду, ципрофлоксацину, етіонаміду і канаміцину у середніх добових дозах за один прийом. Після 6 місяців лікування дози цих препаратів збільшують до вищих добових і застосовують наведену комбінацію через день протягом 6 місяців. У разі припинення бактеріовиділення лікування відмінюють, у разі стабілізації туберкульозного процесу роблять перерву у лікуванні на 3 місяці з подальшим відновленням прийому зазначеної комбінації через день протягом 4 місяців до чергової перерви протягом 3-х місяців і відновлення лікування на 4 місяці. Таке лікування застосовують протягом життя хворого.

Наводимо конкретні приклади здійснення

способу

Приклад 1 (за способом-прототипом) Хвора М., історія хвороби №1452, 38 років поступила на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології 17 04 2000р. з діагнозом, Інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легенеї у фазі інфільтрації, розпаду і засіву МБТ+. Мультирезистентність. При обстеженні у хворої були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38° , сильний кашель з харкотинням, схуднення на 12кг, масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявлялись мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину, рентгенологічно у легенях виявлялись крупна каверна у верхній долі правої легенеї і інфільтративні явища, що поширювались на верхню і нижню долю правої легенеї. Хворій призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 12 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 18-116. Під впливом лікування стан хворої покращився через 2 місяці: зменшились клінічні прояви захворювання, частково розсмоктались (на 50%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалося. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтративні явища у легенях розсмоктались на 70%, бактеріовиділення припинилося. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення не визначались, інфільтративні явища у легенях розсмоктались на 80%, зменшилась каверна у верхній долі правої легенеї на 70%. Через 8 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення відсутні, інфільтративні явища у легенях розсмоктались на 90%, каверна зменшилась на 80%. Через 9 місяців лікування у хворої виникла тяжка побічна гепатотоксична реакція, що проявлялася порушенням функції печінки. Усі препарати були відмінені до повного відновлення показників функції печінки, котре відбулося через 24 дні. Але при повторному призначенні лікування показники функції печінки знову погіршилися, що призвело до виключення з комбінації антибактеріальних засобів 2-х гепатотоксичних препаратів - піразинаміду і етіонаміду. Лікування 3-ма препаратами продовжували до 12 місяців. Після відміни лікування стан хворої був задовільний - клінічні прояви захворювання, бактеріовиділення не визначались, каверна загоїлась, у легенях розсмоктались інфільтративні явища. Через 5 місяців після відміни лікування у хворої виникло загострення туберкульозу: підвищилася температура, відновилось бактеріовиділення, у легенях з'явилися запальні зміни і нова каверна. При обстеженні мікобактерії туберкульозу були вже резистентні не до 3-х (як раніше), а до 5-ти препаратів - ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, канаміцину і етіонаміду.

Приклад 2 (за способом-прототипом) Хворий

Ф, історія хвороби №1149, 51 років поступив у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології 11.05.2000р з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз лівої легені у фазі інфільтрації, розпаду і засіву МБТ+ Мультирезистентність. При обстеженні у хворого були виражені клінічні прояви хвороби: температура 39°, сильний кашель з харкотинням, масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину, рентгенологічно у легенях виявляли 2 крупні каверни зліва і інфільтративні явища, котрі поширювались на верхню і нижню долю лівої легені, вогнища дисемінації в правій легені. Хворому призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 12 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації препаратів виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 1.8-1.16. Стан хворого покращився через 2 місяці - зменшились клінічні прояви захворювання, частково розсмоктались (на 30%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалось. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтративні явища у легенях розсмоктались на 50%, бактеріовиділення продовжувалось. Через 6 місяців лікування клінічних проявів захворювання не було, інфільтративні явища у легенях зберігались на попередньому рівні (як і у 4 місяці), бактеріовиділення продовжувалось. Але резистентність мікобактерій туберкульозу поширилась на етамбутол. Етамбутол був відмінений і хворий продовжував приймати комбінацію з 4-х препаратів. Через 8 місяців у хворого канаміцин призвів до тяжкої токсичної реакції - вестибулоопатії, хворий втратив координацію рухів і мав постійний шум у голові. Канаміцин був відмінений. Лікування продовжували 3-ма препаратами. Через 10 місяців на фоні лікування у хворого виникло прогресування туберкульозу - знову підвищилась температура до 38°, посилився кашель, в легенях збільшились запальні явища. Через 10 місяців хворий помер, не зважаючи на постійне лікування.

Приклад 3 (за способом, що заявляється). Хворий М, історія хвороби №1452, 38 років поступив на лікування у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології 10.06.2000р з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легені у фазі інфільтрації, розпаду і засіву МБТ+. Мультирезистентність. При обстеженні у хворого були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38,5°, сильний кашель з харкотинням, схуднення на 5кг, масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину, рентгенологічно у легенях виявлялось 3 каверни середніх розмірів у правій легені і інфільтративні явища, що поширювались на верхню і нижню долю правої легені, вогнища

відсіву в нижній долі лівої легені. Хворому призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 6 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 1.8-1.16. Через 6 місяців дози цих препаратів були збільшені до вищих добових і зазначений режим почали застосовувати через день ще протягом 6 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації виявлялись високі бактеріостатичні рівні - 1.32-1.128. Під впливом лікування стан хворого покращився через 2 місяці - зменшились клінічні прояви захворювання, частково розсмоктались (на 50%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалось. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтрація у легенях розсмокталась на 60%, бактеріовиділення не визначалось, каверни в правій легені зменшились на 50%, розсмоктались явища дисемінації у лівій легені. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення не визначались, інфільтрація у легенях розсмокталась на 80%, одна каверна перестала визначатися, дві каверни зменшилися на 80%. Через 8 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення були відсутні, інфільтративні явища у легенях розсмоктались на 90%, каверни зменшилися на 90%. Через 10 місяців лікування клінічні прояви захворювання і бактеріовиділення були відсутні, запальні явища у легенях розсмоктались на 95%, 2 каверни перестали визначатися, одна зменшилась на 90%. Через 12 місяців лікування було закінчено. Після завершення лікування стан хворого був задовільний - клінічні прояви захворювання, бактеріовиділення не визначались, каверни загоїлись, у легенях розсмоктались інфільтративні явища. Переносність хіміотерапії була задовільною. Хворого спостерігали протягом року - загострення захворювання не було.

Приклад 4 (за способом, що заявляється). Хворий Ф, історія хвороби №1049, 51 років поступив у відділення фтизіатрії Інституту фтизіатрії і пульмонології 7.05.2000р з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз лівої легені у фазі інфільтрації, розпаду і засіву МБТ+. Мультирезистентність. При обстеженні у хворого були виражені клінічні прояви хвороби: температура 38,2°, сильний кашель з харкотинням, схуднення на 13кг, масивне виділення мікобактерій туберкульозу (у кожному аналізі харкотиння методом мікроскопії і посіву виявляли мікобактерії туберкульозу), які були резистентні до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину, рентгенологічно у легенях виявляли 1 крупну і 1 дрібну каверни у лівій легені і інфільтративні явища, що поширювались на верхню і нижню долю лівої легені, вогнища дисемінації в верхній долі правої легені. Хворому призначено наступне лікування: етамбутол + піразинамід + ципрофлоксацин + канаміцин + етіонамід щоденно у середніх добових дозах за один прийом протягом 6 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосу-

ванні даної комбінації препаратів виявлялись середні бактеріостатичні рівні - 1 8-1 16. Через 6 місяців дози цих препаратів були збільшені до вищих добових і зазначений режим почали застосовувати через день ще протягом 6 місяців. При визначенні бактеріостатичної активності крові при застосуванні даної комбінації препаратів виявлялись високі бактеріостатичні рівні - 1 32-1 64. Під впливом лікування стан хворого покращився через 2 місяці - зменшилися клінічні прояви захворювання, частково розсмокталися (на 40%) інфільтративні явища у легенях, але бактеріовиділення продовжувалося. Через 4 місяці лікування клінічні прояви хвороби зникли, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 50%, бактеріовиділення продовжувалося. Через 6 місяців лікування клінічні прояви захворювання були відсутні, запальні явища у легенях розсмокталися на 60%, крупна каверна не змінилась у розмірах, але дрібна каверна перестала визначатись. Через 8 місяців лікування клінічні прояви захворювання продовжували бути відсутніми, інфільтративні явища у легенях розсмокталися на 80%, крупна каверна не змінилась у розмірах, але дрібна каверна загоїлась. Через 10 місяців лікування клінічні прояви захворювання продовжували відсутні, запальні явища у легенях зберігалися на попередньому рівні (розсмокталися на 80%), крупна каверна не змінилась у розмірах, дрібна каверна не визна-

чалась. Через 12 місяців стан хворого був таким самим як у 10 місяців. Лікування було відмінено на 3 місяці і потім знову відновлене на 4 місяці з подальшою відміною на 3 місяці. Стан хворого зберігався задовільним протягом року спостереження за ним. Прогресування туберкульозу не відзначалось. Переносність антибактеріальної терапії була задовільною. Резистентність МБТ лишалась на тому ж рівні - до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 40 пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом легень (основна група). Контролем ефективності запропонованого способу були 20 хворих з мультирезистентним туберкульозом легень, яких лікували за способом-прототипом (контрольна група).

При застосуванні способу лікування мультирезистентного туберкульозу легень, в якому протитуберкульозні препарати застосовують щоденно протягом 12 місяців, отриманий позитивний ефект (припинення бактеріовиділення) у 60,0% хворих, тоді як при антибактеріальній терапії, котра включає щоденний і інтермітуючий етапи, позитивний ефект досягнуто у 77,5% хворих, що вірогідно вище, $p < 0,05$. Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень через 12 місяців лікування і через 1 рік спостереження наведені у таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень через 12 місяців лікування

Показники ефективності лікування	Основна група абс ч % n=20		Контрольна група абс ч % n=20		P
Зникнення клінічних проявів	37	92,5	14	70,0	<0,05
Припинення бактеріовиділення	31	77,5	12	60,0	<0,05
Загоєння каверн	25	62,5	7	35,0	<0,05
Повне розсмоктування інфільтративних явищ у легенях	35	87,5	12	60,0	<0,05
Кількість побічних реакцій	7	17,5	8	40,0	<0,05
Поширення медикаментозної резистентності	4	10,0	5	25,0	<0,05

Як свідчать дані таблиць 2-3, в результаті застосування режиму хіміотерапії, який передбачає щоденний і інтермітуючий етапи, ефективність лікування значно вище, ніж при застосуванні способу прототипу, в якому використовують ці препарати тільки щоденно. Ефективність лікування була

вищою за всіма показниками - зникненням клінічних проявів хвороби, припиненню бактеріовиділення, загоєнням каверн, повним розсмоктуванням інфільтративних явищ у легенях, кількістю побічних реакцій і частотою поширення медикаментозної резистентності.

Таблиця 3

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень через 1 рік спостереження

Показники	Основна група абс ч % n=20		Контрольна група абс ч % n=20		P
Загострення або прогресування туберкульозу	7	17,5	9	45,0	<0,05
Померли	0		2	10,0	<0,05
Поширення медикаментозної резистентності	7	17,5	9	45,0	<0,05

Така ж закономірність виявлялася і при зіставленні показників ефективності через 1 рік спостереження за хворими - частота загострень і прогресування туберкульозу, а також поширення медикаментозної резистентності була вищою у хворих, яких лікували за способом прототипом.

Тобто спосіб, що пропонується, має переваги за ефективністю лікування і переносністю препаратів (частота побічних ефектів), ніж спосіб прототип.

На відміну від способу-прототипу запропонований спосіб дозволяє

- проводити антибактеріальну терапію 5 препаратами без перерв і відміни частини препаратів за рахунок значного покращання переносимості лікування,

- зменшити частоту поширення медикаментозної резистентності, що позитивно впливає на ефективність лікування і епідеміологічну ситуацію з туберкульозу,

- підвищити ефективність лікування на 17,5% за показником припинення бактеріовиділення за рахунок покращання переносимості антибактеріальної хіміотерапії і зменшення частоти поши-

рення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів,

- на 23,5% зменшити частоту небажаних побічних ефектів

Перевагою даного способу є також те, що хворих лікують через день протягом 6 місяців, за рахунок чого заощаджуються значні кошти на антибактеріальні препарати

Таким чином, спосіб, що заявляється може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров'я фтизіатричного профілю